

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-150236-00006-0000

Fecha: 2013-07-12 16:27:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 17

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan Felipe Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
Liliana Galindo
María Clara Calderón
Mauricio Ávila
José Jairo Dangond
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid
Miguel Felipe Porras

Medellín

María Clara Múnera
Eddie M. Rodríguez

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente N°. 11-150.236

Solicitud de Patente de Invención titulada: "AGENTES
ANTIINFLAMATORIOS COMO COMPUESTOS VIROSTÁTICOS"

Solicitante: 4SC AG

Nuestra Ref: P2011/000193

RESPUESTA AL OFICIO No. 6670, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA

No.015, DE FECHA 16 DE ABRIL DE 2013

(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia Reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio radicado al momento de presentar la solicitud, en el cual se realizaron los siguientes cambios:

- La Reivindicación 1 fue limitada mediante la inclusión de la materia de las reivindicaciones 2 a 5;

- las Reivindicaciones 2 a 5 fueron eliminadas;
- la expresión “virus de ADN de cadena doble (virus de ADNcd), virus de ARN de cadena simple en el sentido positivo (virus de (+)ARNcs), virus de ARN de cadena simple en el sentido negativo (virus de (-)ARNcs), virus de ADN de cadena doble (ADNcd), virus de ARN de cadena simple que usan un intermediario de ADN para replicarse (virus de ARNcs-RT), virus de ADN de cadena doble que usan un intermediario de ARN durante la replicación del genoma (virus de ADNcd-RT), donde el inhibidor de la dihidroorotato deshidrogenasa no es leflunomida o un metabolito de ésta” ha sido eliminada de la Reivindicación 1;
- el sustituyente “A” ha sido limitado a un anillo aromático o no aromático de 5 miembros, lo cual encuentra soporte en la página 26 del Capítulo Descriptivo;
- en las nuevas Reivindicaciones 1 y 4 se ha delimitado la expresión “derivado fisiológicamente funcional” mediante la inclusión de la frase “donde en dicho derivado fisiológicamente funcional uno o más de un grupo químico del compuesto de fórmula general (I) son modificados por medio de una modificación éster, fosfato o sulfato de un grupo hidroxilo de un compuesto de fórmula I, una modificación éster o amida de un grupo carboxílico de un compuesto de fórmula I, o una modificación imina, amida o urea de un grupo amino de un compuesto de fórmula I”, lo cual encuentra soporte en la página 38 del Capítulo Descriptivo;
- las definiciones de los sustituyentes del compuesto de fórmula (I) han sido limitadas siguiendo las definiciones aportadas en el Capítulo Descriptivo, páginas 28 a 34;
- por razones de concisión y mejor entendimiento, las definiciones de los sustituyentes cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ se colocaron al final de la Reivindicación 1.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial. Éstas por el contrario, corresponden a una drástica limitación de la materia Reivindicada.

2. a- La Examinadora argumenta que las Reivindicaciones 1 a 4 reclaman materia no patentable, de acuerdo al Artículo 14 de la decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones. Asimismo, la Examinadora afirma que las Reivindicaciones 5 a 7 reclaman

segundos usos, lo cual no puede ser objeto de nueva patente, acorde al Artículo 21 de dicha decisión.

Adicionalmente, la Examinadora sostiene que las Reivindicaciones 5 a 7 carecen de concisión debido a que éstas contienen términos genéricos que no limitan el alcance de la materia reclamada.

b- i) En primer lugar llamo respetuosamente la atención de la Examinadora sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado en particular sobre la Reivindicación 1. Específicamente, el preámbulo de la nueva Reivindicación 1 consiste en “Un inhibidor de la dihidroorotato deshidrogenasa que puede usarse en el tratamiento o la mejora de una enfermedad o una condición médica causadas por una infección de virus seleccionado del grupo que comprende el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), el virus de la hepatitis C (HCV), el virus de la hepatitis B (HBV) y el virus de la influenza, el virus del poliovirus BK (BKV), el citomegalovirus humano (HCMV), el virus de la fiebre del valle del Rift (RVFV), el norovirus (NV), el virus de Lassa (LV), el virus del ébola (EBOV), el virus del Nilo occidental (WNV), el virus del dengue (DV), el virus respiratorio sincicial humano (RSV), el virus de la fiebre amarilla (YFV)”. Por tal motivo, su parte caracterizante no involucra un uso, sino la definición estructural de una serie de compuestos, lo cual se considera materia patentable, de acuerdo al artículo 14 de la Decisión 486.

ii) Por otra parte, llamo respetuosamente la atención de la Examinadora sobre su objeción alusiva a las definiciones de los sustituyentes del compuesto de fórmula (I), pues éstas encuentran soporte en el Capítulo Descriptivo de la presente invención, lo cual otorga claridad suficiente a la luz del Instructivo de la SIC, el cual establece que “El examinador debe tener en cuenta que las reivindicaciones deben ser claras y concisas y estar sustentadas en la descripción” y “Para reivindicaciones generalizadas en términos genéricos, el examinador debe examinar si está soportada en la descripción”¹.

Específicamente, alcanilo es definido como C₁-C₆-alcanilo, alquenilo es definido como C₂-C₆-alquenilo y alquinilo es definido como C₂-C₆-alquinilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R⁹, de acuerdo a las definiciones de la página 28 del Capítulo Descriptivo:

¹ Ibídem: Sección 2.6.6.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

“un grupo alcanoilo, salvo que se especifique lo contrario, denota un C₁-C₆-alcanoilo de cadena lineal o ramificada, preferentemente una cadena lineal o ramificada entre uno y cinco átomos de carbono; un grupo alquenoilo, salvo que se especifique lo contrario, denota un grupo C₂-C₆-alquenoilo de cadena lineal o ramificada que comprende uno o más enlaces dobles carbono-carbono y que además puede comprender uno o más enlaces simples carbono-carbono dentro de su cadena hidrocarbonada; un grupo alquinoilo, salvo que se especifique lo contrario, denota un grupo C₂-C₆-alquinoilo de cadena lineal o ramificada que comprende uno o más enlaces triples carbono-carbono y que además puede comprender uno o más enlaces dobles y/o simples carbono-carbono dentro de su cadena hidrocarbonada, donde los grupos alcanoilo, alquenoilo y alquinoilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R⁹, preferentemente con halógeno.”

Por su parte, cicloalquilo es definido como cicloalquilo monocíclico C₃-C₈ o bicíclico C₇-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más residuos R⁹, conforme a lo expuesto en la página 29 del Capítulo Descriptivo:

“un grupo cicloalquilo denota un anillo hidrocarbonado no aromático monocíclico que contiene entre tres y ocho átomos de carbono, preferentemente entre cuatro y ocho átomos de carbono, o un sistema de anillos hidrocarbonados no aromáticos bicíclico que contiene entre siete y diez átomos de carbono, preferentemente entre ocho y diez átomos de carbono, donde el grupo cicloalquilo comprende opcionalmente uno o más enlaces dobles, y donde el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más residuos R⁹ como se ha definido, y donde en el grupo cicloalquilo uno o dos grupos metileno no consecutivos pueden reemplazarse por un grupo C=O o C=NR⁷.”

Adicionalmente, el grupo heterocicloalquilo es definido como cicloalquilo monocíclico de C₃-C₈ o bicíclico de C₇-C₁₀ donde uno o más de los átomos de carbono del anillo hidrocarbonado se reemplaza por un grupo seleccionado entre el grupo que comprende -N(R⁷)-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-; y que presenta opcionalmente uno o más enlaces dobles y

3

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

está opcionalmente sustituido con uno o más residuos R' , como se sostiene en la página 30 del Capítulo Descriptivo:

“un grupo heterocicloalquilo denota anillo hidrocarbonado no aromático monocíclico que contiene entre tres y ocho átomos de carbono, preferentemente entre cuatro y ocho átomos de carbono, o un sistema de anillos hidrocarbonados no aromáticos bicíclico que contiene entre siete y diez átomos de carbono, preferentemente entre ocho y diez átomos de carbono, donde en el grupo heterocicloalquilo uno o más de los átomos de carbono de del anillo o sistema de anillos hidrocarbonado se reemplaza por un grupo seleccionado entre el grupo que comprende $-N(R')$ -, $-O$ -, $-S$ -, $-S(O)$ -, $-S(O)_2$ -; donde el grupo heterocicloalquilo comprende opcionalmente uno o más enlaces dobles, y donde el grupo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más residuos R' como se ha definido, y donde en el grupo heterocicloalquilo uno o dos grupos metileno pueden reemplazarse por un grupo $C=O$ o $C=NR^7$.”

Por otra parte, alcaniloxi es definido como C_1 - C_6 alcaniloxi, alqueniloxi es definido como C_2 - C_6 -alqueniloxi, alquiniloxi es definido como C_2 - C_6 alquiniloxi, alcaniltio es definido como C_1 - C_6 alcaniltio, alqueniltio es definido como C_2 - C_6 -alqueniltio, alquiniltio es definido como C_2 - C_6 alquiniltio, haloalcanilo es definido como C_1 - C_6 haloalcanilo, haloalquenilo es definido como C_2 - C_6 -haloaquenilo y haloalquinilo es definido como C_2 - C_6 haloalquinilo, definiciones descritas en la página 31 del Capítulo Descriptivo:

“un grupo alcaniloxi, alqueniloxi o alquiniloxi denota un grupo $-O$ -alcanilo, $-O$ -alquenilo o $-O$ -alquinilo, donde el grupo alcanilo, alquenilo o alquinilo es como se ha definido. (...) un grupo alcaniltio, alqueniltio o alquiniltio denota un grupo $-S$ -alcanilo, $-S$ -alquenilo o $-S$ -alquinilo, donde el grupo alcanilo, alquenilo o alquinilo es como se ha definido. (...) un grupo haloalcanilo, haloalquenilo o haloalquinilo denota un grupo alcanilo, alquenilo o alquinilo que está sustituido con entre uno y cinco átomos de halógeno, donde el grupo alcanilo, alquenilo o alquinilo es como se ha definido.”

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Además, hidroxialcanilo es definido como C₁-C₆ hidroxialcanilo, hidroxialquenilo es definido como C₂-C₆-hidroxialquenilo, hidroxialquinilo es definido como C₂-C₆ hidroxialquinilo, haloalcaniloxi es definido como C₁-C₆ haloalcaniloxi, haloalqueniloxi es definido como C₂-C₆-haloalqueniloxi y haloalquiniloxi es definido como C₂-C₆ haloalquiniloxi, tal y como se expresa en la página 32 del Capítulo Descriptivo:

“un grupo hidroxialcanilo, hidroxialquenilo o hidroxialquinilo, denota un grupo HO-alcanilo, HO-alquenilo o HO-alquinilo, donde el grupo alcanilo, alquenilo o alquinilo es como se ha definido. (...) un grupo haloalcaniloxi, haloalqueniloxi o haloalquiniloxi denota un grupo alcaniloxi, alqueniloxi o alquiniloxi que está sustituido con entre uno y cinco átomos de halógeno, donde el grupo alcanilo, alquenilo o alquinilo es como se ha definido.”

Por su parte, hidroxialcanilamino es definido como C₁-C₆ hidroxialcanilamino, hidroxialquenilamino es definido como C₂-C₆-hidroxialquenilamino, hidroxialquinilamino es definido como C₂-C₆ hidroxialquinilamino, alcanilamino es definido como C₁-C₆-alcanilamino, alquenilamino es definido como C₂-C₆-alquenilamino y alquinilamino es definido como C₂-C₆-alquinilamino, como se encuentra en las páginas 32 y 33 del Capítulo Descriptivo:

“un grupo hidroxialcanilamino, hidroxialquenilamino o hidroxialquinilamino denota un grupo (HO-alcanil)₂-N-, (HO-alquenil)₂-N- o (HO-alquinil)₂-N- o HO-alcanil-NH-, HO-alquenil-NH- o HO-alquinil-NH-, donde el grupo alcanilo, alquenilo o alquinilo es como se ha definido. (...) un grupo alcanilamino, alquenilamino o alquinilamino denota un grupo HN-alcanilo, HN-alquenilo o HN-alquinilo o N-dialcanilo, N-dialquenilo o N-dialquinilo, donde el grupo alcanilo, alquenilo o alquinilo es como se ha definido.”

Finalmente, arilo se define como C₆-C₁₅-arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R', heteroarilo se define como heteroarilo de 5 o 6 miembros donde al menos uno de los átomos de carbono se reemplaza por un heteroátomo seleccionado entre O, N, S opcionalmente fusionado a otro anillo hidrocarbonado aromático o no aromático de entre 5 y 7 miembros donde uno o dos átomos de carbono pueden reemplazarse por un

heteroátomo seleccionado entre O, N, S y donde el grupo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R⁹; y aralquilo se define como C₆-C₁₅-aril-C₁-C₆-alcanilo, C₆-C₁₅-aril-C₂-C₆-alquenilo y C₆-C₁₅-aril-C₂-C₆-alquinilo, donde el anillo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R', tal y como se menciona en las páginas 33 y 34 del Capítulo Descriptivo:

“un grupo arilo preferentemente denota un grupo hidrocarbonado aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico, preferentemente monocíclico con entre seis y quince átomos de carbono, donde el grupo arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R'. (...)un grupo heteroarilo denota un grupo hidrocarbonado aromático de 5 miembros donde al menos uno de los átomos de carbono se reemplaza por un heteroátomo seleccionado entre O, N, S, o un grupo hidrocarbonado aromático de 6 miembros donde al menos uno de los átomos de carbono se reemplaza por un átomo de N, S, y donde el grupo hidrocarbonado aromático monocíclico de 5 o 6 miembros está opcionalmente fusionado a otro anillo hidrocarbonado aromático o no aromático de entre 5 y 7 miembros, preferentemente de 5 o 6 miembros, donde en el anillo hidrocarbonado aromático o no aromático monocíclico adicional uno o más, preferentemente uno o dos átomos de carbono pueden reemplazarse por un heteroátomo seleccionado entre O, N, S; el grupo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R⁹. (...)un grupo aralquilo denota un grupo arilo como se ha definido que está unido a la molécula de la presente invención a través de un puente alcanilo, alquenilo o alquinilo, donde alcanilo, alquenilo o alquinilo es como se ha definido.”

Así las cosas, considero superadas las anteriores objeciones en tanto que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto fue limitado conforme a las observaciones y sugerencias realizadas por la Examinadora, cumpliendo con las condiciones de claridad establecidos en la Decisión 486, y a la luz del Manual Andino de Patentes (MAP)² y el Instructivo de la SIC³, permitiendo a la persona medianamente versada en la materia determinar inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

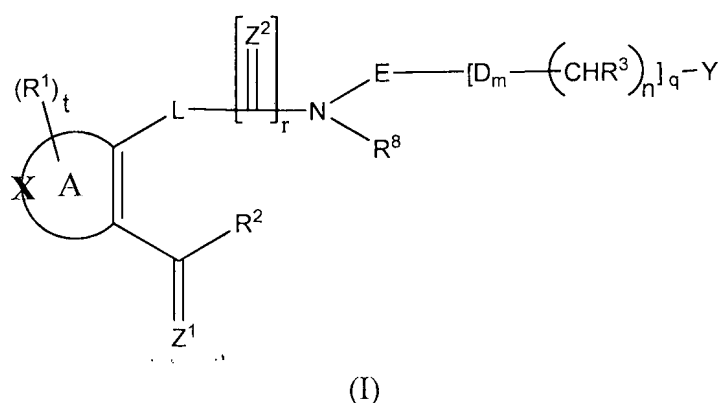
². OMPI. Manual Andino de Patentes, 2004. Sección 4.6.1.

³ Superintendencia de Industria y Comercio de Colombia. *op. cit.* Sección 2.6.5.1.

3. a- La Examinadora considera que las patentes WO2003/006425 (D1) y WO2008/077639 (D2) afectan la novedad de la presente invención.

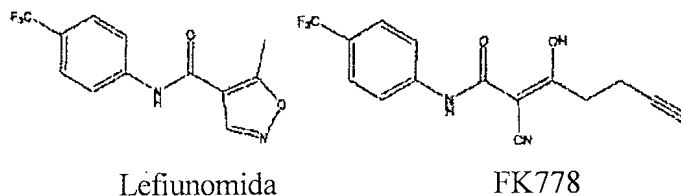
La Examinadora considera que las características esenciales de la Reivindicación 5 reclamadas en la presente invención se encuentran totalmente anticipadas por las anterioridades citadas. Dado que las Reivindicaciones 6 y 7 son dependientes de la Reivindicación 5, la Examinadora afirma que éstas no otorgan nuevas características que se encuentren fuera del alcance del arte previo citado. Con el fin de fortalecer sus argumentos, la Examinadora presenta una tabla comparativa de las estructuras de fórmula (I) de la presente invención con las estructuras reclamadas en D1 y D2.

b- i) En primer lugar, llamo nuevamente la atención sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en particular sobre la Reivindicación 1, la cual reclama compuestos derivados de la fórmula (I) como agentes para el tratamiento de enfermedades virales:

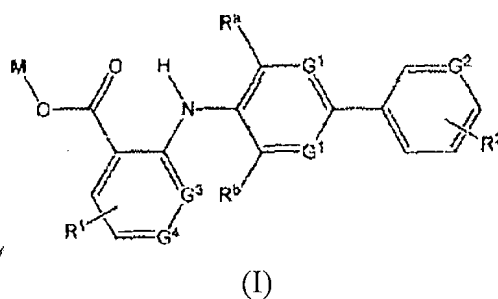


ii) Ahora bien, D1 sólo afirma que los compuestos reivindicados son apropiados para el tratamiento de enfermedades virales y que la leflunomida está indicada para su uso contra el citomegalovirus. Sin embargo, no hay datos que soporten esta afirmación y sólo se provee un ensayo de inhibición in vitro de DHODH. En D1 se pueden encontrar únicamente indicaciones generales relativas a enfermedades virales en la página 26, penúltimo párrafo, página 27, penúltimo párrafo, y la reivindicación 19, aunque solamente se describen datos relativos a la proliferación de células T.

9



Sin embargo, D2 sólo muestra datos para la inhibición de DHODH (ver página 59 y siguientes) para los compuestos reivindicados. Este documento no provee ningún dato relacionado con la aplicación de los compuestos reivindicados en el tratamiento de enfermedades virales. Los compuestos característicos de D2 son compuestos de una serie de sistemas aromáticos de fórmula (I) para la inhibición del DHODH:



Teniendo en cuenta las amplias diferencias estructurales entre los compuestos de la Fórmula (I) descritos en D2 y los derivados de Leflimomida arriba mostrados, la persona medianamente versada en la materia no hubiese podido concluir fácilmente a la fecha de presentación que los compuestos reivindicados en el documento D2 eran adecuados para el tratamiento de enfermedades virales.

Además, en D2, las enfermedades virales sólo se mencionan como uno de los numerosos objetivos a ser alcanzados. .Más aún, las enfermedades virales son mencionadas en forma muy general sin nombrar las enfermedades provocadas por virus específicos. En cualquiera de los casos, en el arte previo citado no se divulga ningún compuesto específico para el tratamiento de enfermedades virales de acuerdo con la presente Reivindicación 1

modificada.

Por lo tanto, D2 no revela de manera clara e inequívoca los compuestos aquí reivindicados, es decir, los compuestos de fórmula (I) para uso en el tratamiento de enfermedades provocadas por virus específicos. Por lo tanto, la presente invención es novedosa frente a D2.

iv) Adicionalmente, llamo respetuosamente la atención de la Examinadora, en cuanto a que D1 y D2 muestran que no existen datos experimentales que demuestren la eficacia de los compuestos descritos en dichas referencias en el tratamiento de enfermedades virales, más específicamente, en el tratamiento de las enfermedades provocadas por ciertos virus específicos de acuerdo con la actual Reivindicación 1.

Por lo tanto, ninguno de los documentos citados por la Examinadora provee información suficiente que permita a la persona medianamente versada en la materia generar alguna expectativa de que los compuestos aquí reivindicados podrían ser apropiados para el uso en un tratamiento de las enfermedades virales mencionadas.

v) Nuevamente, llamo respetuosamente la atención de la Examinadora en su manera de argumentar en contra de la novedad de la presente invención, puesto que el análisis de D1 y D2 pareció haberse realizado a través de la búsqueda vaga y superficial de las características esenciales de la materia reclamada. Este método de evaluación es inapropiado, en cuanto a que el MAP establece que para que la novedad de una invención se vea afectada, el arte previo debe contener **todas las características técnicas esenciales de la invención**⁴. Asimismo, la Corte Andina de Justicia estableció que los documentos del arte previo deben estar lo **suficientemente detallados** para que una persona normalmente versada en la materia se encuentre en capacidad de utilizar dicha información para satisfactoriamente obtener o explotar la invención⁵.

4. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por la Examinadora en su primer examen de fondo, han sido resueltas y por consiguiente solicito

⁴ OMPI. *Op. cit.* Sección 9.4

⁵ Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>); y Proceso 36-IP-2004 (<http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>).

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



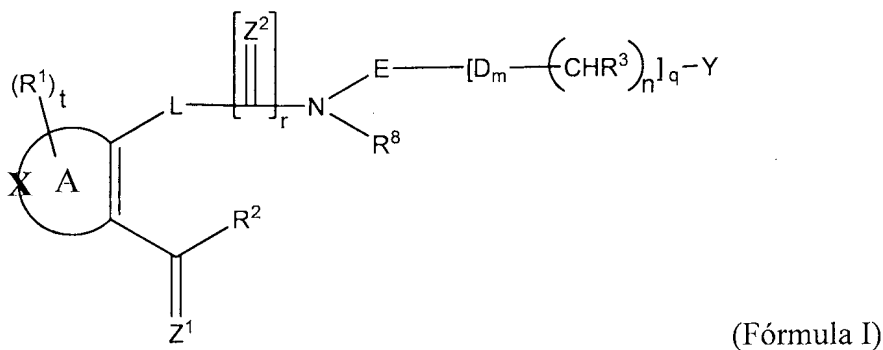
CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexo: Capítulo Reivindicatório Modificado.

KL

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Un inhibidor de la dihidroorotato deshidrogenasa que puede usarse en el tratamiento o la mejora de una enfermedad o una condición médica causadas por una infección de virus seleccionado del grupo que comprende el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), el virus de la hepatitis C (HCV), el virus de la hepatitis B (HBV) y el virus de la influenza, el virus del polio BK (BKV), el citomegalovirus humano (HCMV), el virus de la fiebre del valle del Rift (RVFV), el norovirus (NV), el virus de Lassa (LV), el virus del ébola (EBOV), el virus del Nilo occidental (WNV), el virus del dengue (DV), el virus respiratorio sincicial humano (RSV), el virus de la fiebre amarilla (YFV), en donde el inhibidor de la dihidroorotato deshidrogenasa o un derivado funcional desde el punto de vista fisiológico uno o más de los grupos químicos del compuesto de fórmula general (I) son modificados por una modificación seleccionada del grupo que consiste de éster, fosfato o sulfato derivados de grupos hidroxilos, éster o amidas derivados de grupos carboxílicos e iminas, amidas o ureas derivadas del grupos aminos, o una sal farmacológicamente tolerable de éste,



donde

A es un anillo hidrocarbonado aromático o no aromático de 5 miembros donde opcionalmente uno o más de los átomos de carbono se reemplazan por un grupo X, donde X se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en S, O, N, NR⁴, SO₂ y SO;

L es una unión simple o NH;

D es O, S, SO₂, NR⁴, o CH₂;

Z¹ es O, S, o NR⁵;

Z² es O, S, o NR⁵;

R¹ en forma independiente representa H, halógeno, halo-C₁-C₆-alcanilo, halo-C₂-C₆-alquenilo, halo-C₂-C₆-alquinilo, halo-C₁-C₆-alcaniloxi, halo-C₂-C₆-alqueniloxi, halo-C₂-C₆-alquiniloxi, -CO₂R'', -SO₃H, -OH, -CONR*R'', -CR''O, -SO₂-NR*R'', -NO₂, -SO₂-R'', -SO-R*, -CN, C₁-C₆-alcaniloxi, C₂-C₆-alqueniloxi, C₂-C₆-alquiniloxi, C₁-C₆-alcaniltio, C₂-

C₆-alqueniltio, C₂-C₆-alquiniltio, arilo, -NR''-CO₂-R', -NR''-CO-R*, -NR''-SO₂-R', -O-CO-R*, -O-CO₂-R*, -O-CO-NR*R''; cicloalquilo, heterocicloalquilo, C₁-C₆-alcanilamino, C₂-C₆-alquenilamino, C₂-C₆-alquinilamino, hidrox-C₁-C₆-alcanilamino, hidrox-C₂-C₆-alquenilamino, hidrox-C₂-C₆-alquinilamino, -SH, heteroarilo, C₁-C₆-alcanilo, C₂-C₆-alquenilo o C₂-C₆-alquinilo;

R* en forma independiente representa H, C₁-C₆-alcanilo, C₂-C₆-alquenilo, C₂-C₆-alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, amino-C₁-C₆-alcanilo, amino-C₂-C₆-alquenilo, amino-C₂-C₆-alquinilo, C₁-C₆-alcaniloxi, C₂-C₆-alqueniloxi, C₂-C₆-alquiniloxi, -OH, -SH, C₁-C₆-alcaniltio, C₂-C₆-alqueniltio, C₂-C₆-alquiniltio, hidrox-C₁-C₆-alcanilo, hidrox-C₂-C₆-alquenilo, hidrox-C₂-C₆-alquinilo, halo-C₁-C₆-alcanilo, halo-C₂-C₆-alquenilo, halo-C₂-C₆-alquinilo, halo-C₁-C₆-alcaniloxi, halo-C₂-C₆-alqueniloxi, halo-C₂-C₆-alquiniloxi, arilo o heteroarilo;

R' en forma independiente representa H, -CO₂R'', -CONR''R'', -CR''O, -SO₂NR'', -NR''-CO-halo-C₁-C₆-alcanilo, halo-C₂-C₆-alquenilo, halo-C₂-C₆-alquinilo, -NO₂, -NR''-SO₂-halo-C₁-C₆-alcanilo, halo-C₂-C₆-alquenilo, halo-C₂-C₆-alquinilo, -NR''-SO₂-C₁-C₆-alcanilo, -NR''-SO₂-C₂-C₆-alquenilo, -NR''-SO₂-C₂-C₆-alquinilo, -SO₂-C₁-C₆-alcanilo, -SO₂-C₂-C₆-alquenilo, -SO₂-C₂-C₆-alquinilo, -NR''-CO-C₁-C₆-alcanilo, -NR''-CO-C₂-C₆-alquenilo, -NR''-CO-C₂-C₆-alquinilo, -CN, C₁-C₆-alcanilo, C₂-C₆-alquenilo, C₂-C₆-alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, amino-C₁-C₆-alcanilo, amino-C₂-C₆-alquenilo, amino-C₂-C₆-alquinilo, C₁-C₆-alcanilamino, C₂-C₆-alquenilamino, C₂-C₆-alquinilamino, C₁-C₆-alcaniloxi, C₂-C₆-alqueniloxi, C₂-C₆-alquiniloxi, -cicloalquiloxi, -OH, -SH, C₁-C₆-alcaniltio, C₂-C₆-alqueniltio, C₂-C₆-alquiniltio, hidrox-C₁-C₆-alcanilo, hidrox-C₂-C₆-alquenilo, hidrox-C₂-C₆-alquinilo, hidroxalcanilamino, hidroxalquenilamino, hidrox-C₂-C₆-alquinilamino, halógeno, halo-C₁-C₆-alcanilo, halo-C₂-C₆-alquenilo, halo-C₂-C₆-alquinilo, halo-C₁-C₆-alcaniloxi, halo-C₂-C₆-alqueniloxi, halo-C₂-C₆-alquiniloxi, arilo, aralquilo o heteroarilo;

R'' en forma independiente representa hidrógeno, halo-C₁-C₆-alcanilo, halo-C₂-C₆-alquenilo, halo-C₂-C₆-alquinilo, hidrox-C₁-C₆-alcanilo, hidrox-C₂-C₆-alquenilo, hidrox-C₂-C₆-alquinilo, C₁-C₆-alcanilo, C₂-C₆-alquenilo, C₂-C₆-alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, amino-C₁-C₆-alcanilo, amino-C₂-C₆-alquenilo o amino-C₂-C₆-alquinilo;

R''' en forma independiente representa H o C₁-C₆-alcanilo;

R² es H o OR⁶, NHR⁷, NR⁷OR⁷; o

R² junto con el átomo de nitrógeno que se une a R⁸ forma un anillo heterocíclico de entre 5 y 7 miembros, preferentemente de entre 5 y 6 miembros donde R² es -[CH₂]_s y R⁸ se encuentra ausente;

R³ es, H, C₁-C₆-alcanilo, C₂-C₆-alquenilo, C₂-C₆-alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, C₁-C₆-alcaniloxi, C₂-C₆-alqueniloxi, C₂-C₆-alquiniloxi, -O-arilo; -

14

O-cicloalquilo, -O-heterocicloalquilo, halógeno, amino-C₂-C₆-alcanilo, amino-C₂-C₆-alquenilo, amino-C₂-C₆-alquinilo, C₁-C₆-alcanilamino, C₂-C₆-alquenilamino, C₂-C₆-alquinilamino, hidroxilamino, hidroxil-C₁-C₆-alcanilo, hidroxil-C₂-C₆-alquenilo, hidroxil-C₂-C₆-alquinilo, halo-C₂-C₆-alcaniloxi, halo-C₂-C₆-alqueniloxi, halo-C₂-C₆-alquiniloxi, heteroarilo, C₁-C₆-alcaniltio, C₂-C₆-alqueniltio, C₂-C₆-alquiniltio, -S-arilo; -S-cicloalquilo, -S-heterocicloalquilo, aralquilo, halo-C₂-C₆-alcanilo, halo-C₂-C₆-alquenilo o halo-C₂-C₆-alquinilo;

R⁴ es H, C₁-C₆-alcanilo, C₂-C₆-alquenilo, C₂-C₆-alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo;

R⁵ es H, OH, C₁-C₆-alcaniloxi, C₂-C₆-alqueniloxi, C₂-C₆-alquiniloxi, O-arilo, C₁-C₆-alcanilo, C₂-C₆-alquenilo, C₂-C₆-alquinilo o arilo;

R⁶ es H, C₁-C₆-alcanilo, C₂-C₆-alquenilo, C₂-C₆-alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, C₁-C₆-alcaniloxi-C₁-C₆-alcanilo, C₁-C₆-alcaniloxi-C₂-C₆-alquenilo, C₁-C₆-alcaniloxi-C₂-C₆-alquinilo, C₂-C₆-alqueniloxi-C₁-C₆-alcanilo, C₂-C₆-alqueniloxi-C₂-C₆-alquenilo, C₂-C₆-alqueniloxi-C₂-C₆-alquinilo, C₂-C₆-alquiniloxi-C₁-C₆-alcanilo, C₂-C₆-alquiniloxi-C₂-C₆-alquenilo, C₂-C₆-alquiniloxi-C₁-C₆-alquinilo, acil-C₁-C₆-alcanilo, (aciloxi)-C₁-C₆-alcanilo, (aciloxi)-C₂-C₆-alquenilo, (aciloxi)-C₂-C₆-alquinilo, acilo, (aciloxi)-C₁-C₆-alcanildiéster no simétrico, (aciloxi)-C₂-C₆-alquenildiéster no simétrico, (aciloxi)-C₂-C₆-alquinildiéster no simétrico, o C₁-C₆-dialcanilfosfato, C₂-C₆-dialquenilfosfato o C₂-C₆-dialquinilfosfato;

R⁷ es H, OH, C₁-C₆-alcanilo, C₂-C₆-alquenilo, C₂-C₆-alquinilo, arilo, C₁-C₆-alcaniloxi, C₂-C₆-alqueniloxi, C₂-C₆-alquiniloxi, -O-arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, o -O-cicloalquilo, -O-heterocicloalquilo;

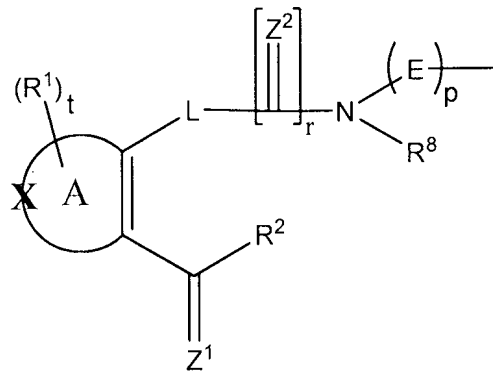
R⁸ es hidrógeno, C₁-C₆-alcanilo, C₂-C₆-alquenilo o C₂-C₆-alquinilo;

E es un grupo C₁-C₆-alcanilo, C₂-C₆-alquenilo, C₂-C₆-alquinilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo o un sistema de anillos fusionado bicíclico o tricíclico donde un anillo fenilo está fusionado a uno o dos anillos cicloalquilo o heterocicloalquilo monocíclicos o un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo bicíclico, o donde dos anillos fenilo están fusionados a un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo monocíclico, donde los anillos cicloalquilo y heterocicloalquilo monocíclicos y bicíclicos son como se definen en la presente, y donde todos los grupos mencionados pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R

Y es hidrógeno, halógeno, halo-C₁-C₆-alcanilo, halo-C₂-C₆-alquenilo, halo-C₂-C₆-alquinilo, halo-C₁-C₆-alcaniloxi, halo-C₂-C₆-alqueniloxi, halo-C₂-C₆-alquiniloxi, C₁-C₆-alcanilo, C₂-C₆-alquenilo, C₂-C₆-alquinilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo o un sistema de anillos fusionado bicíclico o tricíclico donde un anillo fenilo está fusionado a uno o dos anillos cicloalquilo o heterocicloalquilo monocíclicos o un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo bicíclico, o donde dos anillos fenilo están fusionados a un

13

anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo monocíclico, y donde todos los grupos mencionados pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R', o Y es



donde R¹, X, A, Z¹, Z², R⁸, R², E y p son como se definen en la presente;

m es 0 o 1;

n es 0 o 1;

p es 0 o 1;

q es 0 o 1;

r es 0 o 1;

s es entre 0 y 2;

t es entre 0 y 3; y

donde cicloalquilo es definido como cicloalquilo monocíclico de C₃-C₈ o bicíclico de C₇-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más residuos R⁹,

donde heterocicloalquilo es definido como cicloalquilo monocíclico de C₃-C₈ o bicíclico de C₇-C₁₀ donde uno o más de los átomos de carbono del anillo hidrocarbonado se reemplaza por un grupo seleccionado entre el grupo que comprende -N(R⁷)-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-; opcionalmente con uno o más enlaces dobles y que está opcionalmente sustituido con uno o más residuos R';

donde arilo es definido como C₆-C₁₅-arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R';

donde heteroarilo es definido como heteroarilo de 5 o 6 miembros donde al menos uno de los átomos de carbono se reemplaza por un heteroátomo seleccionado entre O, N, S opcionalmente fusionado a otro anillo hidrocarbonado aromático o no aromático de entre 5 y 7 miembros, donde uno o dos átomos de carbono pueden reemplazarse por un heteroátomo seleccionado entre O, N, S y donde el grupo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R'; y

donde aralquilo se define como C₆-C₁₅-aril-C₁-C₆-alcanilo, C₆-C₁₅-aril-C₂-C₆-alquenilo y C₆-C₁₅-aril-C₂-C₆-alquinilo, donde el anillo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R', donde R⁹ en forma independiente representa H, -CO₂R¹⁰, -CONR¹⁰R¹¹, -CR¹⁰O, -SO₂NR¹⁰, -NR¹⁰-CO-halo-C₁-C₆-alcanilo, halo-C₂-C₆-alquenilo, halo-C₂-C₆-alquinilo, -NO₂, -NR¹⁰-SO₂-halo-C₁-C₆-alcanilo, halo-C₂-C₆-alquenilo, halo-C₂-C₆-alquinilo, -NR¹⁰-SO₂-C₁-C₆-alcanilo, -NR¹⁰-SO₂-C₂-C₆-alquenilo, -



NR¹⁰-SO₂-C₂-C₆-alquinilo, -SO₂-C₁-C₆-alquilo, -SO₂-C₂-C₆-alquenilo, -SO₂-C₂-C₆-alquinilo, -NR¹⁰-CO-C₁-C₆-alcanilo, -NR¹⁰-CO-C₂-C₆-alquenilo, -NR¹⁰-CO-C₂-C₆-alquinilo, -CN, C₁-C₆-alcanilo, C₂-C₆-alquenilo, C₂-C₆-alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, amino-C₁-C₆-alcanilo, amino-C₂-C₆-alquenilo, amino-C₂-C₆-alquinilo, C₁-C₆-alcanilamino, C₂-C₆-alquenilamino, -C₂-C₆-alquinilamino, C₁-C₆-alcaniloxi, C₂-C₆-alqueniloxi, C₂-C₆-alquiniloxi, cicloalquiloxi, -OH, -SH, C₁-C₆-alcaniltio, C₂-C₆-alqueniltio, C₂-C₆-alquiniltio, hidrox-C₁-C₆-alcanilo, hidrox-C₂-C₆-alquenilo, hidrox-C₂-C₆-alquinilo, hidrox-C₁-C₆-alcanilamino, hidrox-C₂-C₆-alquenilamino, hidrox-C₂-C₆-alquinilamino, halógeno, halo-C₂-C₆-alcanilo, halo-C₂-C₆-alquenilo, halo-C₂-C₆-alquinilo, halo-C₂-C₆-alcaniloxi, halo-C₂-C₆-alqueniloxi, halo-C₂-C₆-alquiniloxi, arilo, aralquilo o heteroarilo;

R¹⁰ en forma independiente representa hidrógeno, halo-C₁-C₆-alcanilo, halo-C₂-C₆-alquenilo, halo-C₂-C₆-alquinilo, hidrox-C₁-C₆-alcanilo, hidrox-C₂-C₆-alquenilo, hidrox-C₂-C₆-alquinilo, C₁-C₆-alcanilo, -C₂-C₆-alquenilo, C₂-C₆-alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, amino-C₁-C₆-alcanilo, amino-C₂-C₆-alquenilo o amino-C₂-C₆-alquinilo, y

R¹¹ en forma independiente representa H o C₁-C₆-alcanilo.

2. Un inhibidor de la dihidroorotato deshidrogenasa que puede usarse en el tratamiento o la mejora de una enfermedad o una condición médica causadas por una infección viral de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el inhibidor de la dihidroorotato deshidrogenasa presenta una concentración de inhibición semi-máxima (IC₅₀) de 50 nM o menos para la inhibición de la dihidroorotato deshidrogenasa en un ensayo *in vitro* y una concentración eficaz semi-máxima (EC₅₀) de 200 nM o menos para la inhibición del virus en un ensayo *in vitro*.

3. Un inhibidor de la dihidroorotato deshidrogenasa que puede usarse en el tratamiento o la mejora de una enfermedad o una condición médica causadas por una infección viral de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 2, en donde el inhibidor de la dihidroorotato deshidrogenasa tiene una solubilidad en agua de 10 µg/mL o más y/o una disponibilidad oral absoluta (F) de 30% o más.

4. Una composición farmacéutica para el tratamiento o la mejora de una enfermedad o una condición médica causadas por una infección viral, que comprende un compuesto como se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en una forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable o de un derivado funcional desde el punto de vista fisiológico, donde en dicho derivado funcional desde el punto de vista fisiológico uno o más de los grupos químicos del compuesto de fórmula general (I) son modificado por una

17

modificación seleccionada del grupo que consiste de éster, fosfato o sulfato derivados de grupos hidroxilos, éster o amidas derivados de grupos carboxílicos e iminas, amidas o ureas derivadas del grupos aminos, y un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3 o una composición de acuerdo con la Reivindicación 4, en donde la enfermedad o la indicación se seleccionan del grupo que comprende el rechazo de trasplantes.
